UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 106

RÉALISATION EXPÉRIMENTALE D'UNE ANÉMIE ET D'UNE GRANULOPÉNIE SPLÉNIQUES CHEZ LE LAPIN

Travail du Laboratoire de Médecine Tropicale (Professeur H. BONNIN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 21 Juillet 1951

PAR

Jean-François KERMAREC

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
INTERNE DES HÔPITAUX

Né à Saint-Servais (Finistère), le 22 Novembre 1927

Examinateurs de la Thèse :

MM. BONNIN, professeur	*Président*
AUBERTIN, professeur	*Juges*
DE GRAILLY, professeur	*Juges*
SARIC, agrégé	*Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1951

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 106

RÉALISATION EXPÉRIMENTALE D'UNE ANÉMIE ET D'UNE GRANULOPÉNIE SPLÉNIQUES CHEZ LE LAPIN

Travail du Laboratoire de Médecine Tropicale (Professeur H. BONNIN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 21 Juillet 1951

PAR

Jean-François KERMAREC

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
INTERNE DES HÔPITAUX

Né à Saint-Servais (Finistère), le 22 Novembre 1927

Examinateurs de la Thèse :

MM. BONNIN, professeur ..... *Président*
AUBERTIN, professeur ..... *Juges*
DE GRAILLY, professeur ..... *Juges*
SARIC, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. DUPÉRIÉ.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique medicale	DUPÉRIÉ / CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	CHELLE
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	N...
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC / DUBARRY / F.-J.TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY
Chirurgie générale	POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PERY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE
ET DE L'INTERNAT

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 2e CLASSE GALIACY

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE

MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE SIMON

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE D'ARGENT DE L'ÉDUCATION PHYSIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL MORETTI

CHEF DE TRAVAUX A LA FACULTÉ

MÉDECIN ASSISTANT DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et n'a cessé de nous guider dans sa réalisation et sa rédaction.
En hommage reconnaissant.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RENÉ SARIC

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE
DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDECIN DE LA FONDATION BERGONIÉ (CENTRE ANTI-CANCÉREUX)

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CROIX DES SERVICES MILITAIRES VOLONTAIRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE COLONIALE
ET DE CLINIQUE DES MALADIES EXOTIQUES

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Il nous a accueilli dans son laboratoire. Nous avons trouvé auprès de lui les conseils de l'expérience, une fine indulgence au service d'une critique impartiale.
En hommage respectueux.

Ce m'est un agréable devoir de remercier ici tous ceux qui, par leur compétence et leur amabilité, m'ont facilité la réalisation de ce travail :

Monsieur le Professeur Mayer, dont la cordialité donna encore plus de prix aux facilités techniques que j'ai trouvées dans son laboratoire.

Monsieur le Docteur H. Léger, Médecin des Hôpitaux, et ses assistantes, qui ont accepté de se charger de la préparation et de l'examen des pièces histologiques, dans leur laboratoire de l'Hôpital Saint-André.

Que Mademoiselle Baillot d'Estivaux, qui sacrifia de longues heures à m'instruire et à me seconder au cours des expériences, trouve ici le témoignage de ma toute particulière gratitude.

RÉALISATION EXPÉRIMENTALE D'UNE ANÉMIE ET D'UNE GRANULOPÉNIE SPLÉNIQUES CHEZ LE LAPIN

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

L'opinion classique fait de la rate un organe sans autre individualité qu'anatomique. En effet, l'histologie nous apprend qu'elle ne possède aucun tissu spécifique, mais qu'elle est constituée par l'intrication d'un réseau vasculaire dense et délicat, d'éléments du système réticulo-endothélial à systématisation para-myéloïde autour des sinus veineux, para-lymphoïde au sein des follicules, et de nodules lymphatiques. De même la physiologie de la rate est toute ou mécanique, ou fonction des propriétés de ses différents tissus.

De façon mécanique s'explique la fonction réservoir, le rôle de filtre des éléments figurés du sang dont plusieurs théories explicatives s'opposent.

Le rôle hémopoïétique revient pour une part aux follicules lymphatiques et pour une autre part à la métaplasie éventuelle des cellules réticulaires de la pulpe splénique.

Enfin, la richesse en cellules réticulaires, splénocytes macrophages, explique l'importance du rôle hémolytique, antitoxique, anti-infectieux et bilirubinogénique de la rate.

Certes, on a attribué récemment à cet organe d'autres activités : corrélations spléno-thyroïdiennes, intervention dans la croissance. Mais nous limiterons ce bref rappel au

sujet dans lequel s'intègre notre travail : l'intervention de la rate dans certains syndromes globulaires déficitaires.

C'est seulement à la fin du siècle dernier que l'on remarqua l'association d'une splénomégalie à l'anémie, à la granulopénie, à la diminution du nombre des plaquettes sanguines. Le premier, Gretzel, en 1866, parla d'anémie splénique, et Banti vulgarisa ce terme. Cabot, en 1904, puis Franck, en 1916, rattachèrent certaines granulopénies ou aleucies à la splénomégalie. Au même moment, Kaznelson suggérait l'idée d'une relation causale entre la thrombopénie et la splénomégalie.

Dès cette époque, deux théories explicatives furent proposées :

— celle de l'exagération du rôle lytique de la rate vis-à-vis des hématies : théorie des anémies spléniques hémolytiques soutenue par Banti et Micheli, abondamment prouvée par l'hyperbilirubinémie, la sidérose splénique; vis-à-vis des leucocytes et des plaquettes, par analogie avec l'anémie;

— celle de l'action à distance d'hypothétiques hormones spléniques sur l'hémopoïèse médullaire : lignée rouge (Rendu et Widal, Isaac), lignée blanche (Franck et ses « leucosplénines »), lignée thrombocytaire (Minot).

Cependant, avec l'étude des ictères hémolytiques et basée solidement sur les données de l'histologie, la théorie lytique devait rester classique (Aubertin, 1927) jusqu'au moment où l'usage de la ponction sternale en clinique apportait à Engelbreth-Holm, Schousbœ, Abrami et Frumusan, Reismann, Krjukoff et Rohr la notion d'une activité médullaire perturbée dans des cas d'anémie, d'aleucie, de thrombopénie avec rate augmentée de volume.

Quel est l'état actuel des conceptions physio-pathologiques soutenues par les cliniciens ?

Abrami, de Gaudart d'Allaines et Dugas étudient, en 1944, dix-sept cas d'anémie splénique sans signes d'hyperplasie hémolytique de la rate, et invoquent pour les

expliquer une inhibition médullaire d'origine splénique.

Depuis 1939, les auteurs américains, après Wiseman et Doan, ont décrit un nouveau syndrome de neutropénie splénique primitive. Ces auteurs se sont attachés, par la recherche d'un ictère hémolytique concomitant, par la mise en évidence de signes de macrophagie des granulocytes dans une rate congestive, à faire de cette nouvelle maladie un cas particulier de l'hyperactivité lytique de la rate. Précisons tout de suite que les auteurs français qui ont publié des observations analogues (Mallarmé, J. Hepp, Pieri, Benoit) critiquent ces conclusions et contestent ces arguments; ils n'ont trouvé dans leurs rates qu'une fibrose banale et, sur leurs frottis médullaires, des aspects variés, tantôt hypoplasie, tantôt hyperplasie, qui leur font invoquer une physio-pathologie toute différente : rétention ou inhibition médullaire d'origine splénique.

On admet actuellement, à la suite des travaux de Jacic, Willi et de la belle observation de Revol, que le purpura thrombopénique essentiel est dû à l'immaturation des mégakaryocytes ou au défaut de libération des plaquettes sanguines.

Enfin, la description par Doan, en 1945, d'un nouveau syndrome de pancytopénie d'origine splénique vient couronner l'édifice de cet hypersplénisme qui englobe les divers déficits globulaires d'origine splénique. Syndrome essentiellement physio-pathologique, bien que son mécanisme soit contesté, il englobe en effet tous les cas d'anémie, de granulopénie, de thrombopénie associés à une grosse rate dont l'étiologie peut être variable. Et l'on a pu décrire, en effet, des hypersplénismes par splénomégalies :

— infectieuses aiguës : typhus, typhoïde, mélitococcie, endocardite lente, mononucléose infectieuse;
— infectieuses chroniques : syphilis, tuberculose de la rate;
— parasitaires : paludisme, kala-azar, bilharziose;
— d'allure infectieuse : syndrome de Felty;

— dysmétaboliques : maladie de Gaucher;
— congestives : cirrhoses du foie, thrombose ou obstruction portale;
— tumorales : kystes, sarcomes;
— primitives enfin, comprenant le purpura essentiel thrombopénique, la maladie de Banti vraie et les neutropénies spléniques primitives.

A cette diversité d'étiologies, l'anatomie pathologique n'apporte aucune lésion typique commune. Outre les altérations spécifiques, tantôt l'on insiste sur la prédominance congestive avec dilatation des sinus, tantôt sur la sclérose périveineuse ou péri-artérielle, distinctions que certains ont même voulu prendre pour bases d'une classification nosologique.

Qu'apporte l'expérimentation ? Des arguments, sinon contradictoires, du moins peu décisifs. Si l'on s'en rapporte à l'excellente mise au point de Van Buchem en 1938, on peut admettre que les expériences de splénectomie semblent prouver l'intervention de la rate sur la maturation des éléments jeunes de la moelle. Plus récemment, les expériences de splénectomie réalisées sur le chien par Miller, Singer et Dameshek ont entraîné l'apparition dans le sang périphérique d'éléments nucléés, en particulier du type « target-cells ». Pour Van Buchem, cette fonction de maturation et de dénucléation n'est pas particulière à la rate, mais à tout le système réticulo-hystiocytaire. On pourrait obtenir des résultats équivalents par blocage de ce système.

Quant aux injections ou à l'activité *in vitro* sur des cultures médullaires, des extraits spléniques totaux ou d'extraits purifiés à prétention thrombopénique, les résultats des divers auteurs qui les ont étudiés varient beaucoup avec leur enthousiasme.

Pour résumer la question, on peut dire que l'interprétation des syndromes globulaires déficitaires d'origine splénique est revendiquée par deux théories :

— l'une, basée sur l'histologie de la rate, insiste sur l'exagération des phénomènes de macrophagie et de lyse dans cet organe;

— l'autre s'appuie sur la constatation d'images médullaires peu compatibles avec une activité hémopoïétique de réparation et suppose une intervention à distance de la rate pathologique sur l'activité médullaire, sur la maturation des cellules jeunes des lignées sanguines ou sur le passage des éléments mûrs de la moelle dans le sang.

Notre intention n'est pas de résoudre le problème, mais d'apporter des arguments expérimentaux d'inspiration nouvelle, hélas ! trop peu nombreux.

ARGUMENT

Nous avons passé sous silence une expérimentation allemande de Bock et Frenzel, datant de 1938, qui trouva peu d'écho (Schousbœ, Cazal), mais fut à la base de notre travail expérimental.

Partant de la constatation clinique du syndrome splénique déficitaire dans les cirrhoses du foie, les thromboses spléno-portales, ces auteurs émirent l'hypothèse d'une hormone splénique anémiante normalement inhibée ou stockée dans le foie et qui, dans certaines conditions circulatoires pathologiques (circulation collatérale des hypertensions portales) passant directement dans le système cave, irait inhiber la moelle osseuse.

Pour réaliser cette dérivation, les auteurs lièrent, chez des lapins, la veine splénique et la veine coronaire stomachique, comptant sur le pédicule veineux œsophagien pour drainer le sang de l'estomac et de la rate et le dériver directement dans le système cave. Ils observèrent, quinze jours après l'intervention, une chute durable des hématies, des granulocytes et des thrombocytes, avec un taux de réticulocytes bas, mais ne firent pas de contrôles médullaires. Même après retour à la normale du chiffre des hématies, l'anémie provoquée par l'administration de phényl-hydrazine, se réparait moins vite, et la crise réticulocytaire était moins marquée chez les animaux opérés que chez les animaux témoins.

C'est avec l'intention d'effectuer des contrôles médullaires que nous avons tenté de reprendre ces expériences. Quelques échecs opératoires nous permirent de contrôler l'anatomie

du lapin et de disséquer les pédicules veineux sus-mésocoliques. Or, la dissection de cinq lapins — certains provenaient, non de nos échecs, mais du succès de réactions de Brouha — montre de façon évidente qu'il est illusoire d'espérer une dérivation de tout le sang de la rate et de l'estomac par un pédicule veineux œsophagien invisible à l'œil nu, quand il existe une volumineuse veine pyloro-duodénale tout particulièrement indiquée pour ce drainage, veine que les auteurs allemands n'ont pas liée ni même signalée.

Pour interpréter les résultats qu'ils ont cependant obtenus, nous avons supposé que les ligatures veineuses déterminaient au niveau de la rate des modifications circulatoires avec sclérose secondaire, comme cela se voit en clinique dans les hypertensions veineuses du territoire splénique. Nous avons alors pensé qu'on pourrait provoquer cette fibrose splénique par implantations locales d'œstrogènes, conformément aux constatations de Roussy et Mosinger. Il est prouvé d'autre part que l'implantation d'œstrogènes dans la rate ne provoque pas de fibromatose généralisée, ni même d'effet folliculinique, car ces hormones sont catabolisées par le foie (Segaloff, Lipschutz et Acuna).

EXPOSÉ DES MÉTHODES

Nous avons conduit notre expérimentation de la façon suivante.

Nous avons injecté à des lapins, après laparotomie sous anesthésie générale à l'éther, une suspension de cristaux de microcycladiène dans la rate. C'est une intervention facile, bénigne, qui ne provoque pas d'hémorragie; en piquant l'aiguille d'injection au pôle inférieur de la rate, on peut ensuite ligaturer ce pôle, ce qui évite tout reflux du liquide dans la cavité péritonéale. La quantité à injecter (1 centimètre cube) est relativement considérable par rapport au volume de la rate du lapin (2 à 3 centimètres cubes) et l'on détermine une augmentation de volume de l'organe, qui devient turgescent et gonflé de liquide. Cependant, nos contrôles ont montré que la quantité de parenchyme splénique n'était pas modifiée par cette injection, comme on aurait pu le craindre.

Aucune des interventions pratiquées n'a provoqué d'hémorragie excédant 2 à 3 centimètres cubes de sang, y compris le saignement de la paroi. Nous avons effectué des examens fréquents du sang et des organes hémopoïétiques. Avant l'intervention, chaque lapin a subi une numération des hématies et des leucocytes, une formule leucocytaire en établissant la courbe d'Arneth, la numération des réticulocytes et un examen de la moelle osseuse. Pour réaliser cet examen, nous avons pratiqué sous anesthésie générale, après incision cutanée minime, une ponction au trépan de l'épiphyse fémorale inférieure, suivie d'aspiration du suc médullaire et d'étalement.

Après l'intervention, avec un délai de deux ou trois

semaines pour les premiers lapins, d'une semaine seulement pour les derniers, nous avons refait systématiquement les mêmes examens tous les sept jours. Les ponctions médullaires furent moins fréquentes, mais nous possédons toujours au moins un contrôle médullaire au moment de l'anémie et de la réparation.

Chez la plupart de nos lapins, nous avons laissé évoluer les modifications globulaires et n'avons enlevé la rate pour contrôle qu'après stabilisation. Mais un lapin de contrôle a subi la splénectomie à l'acmé de la déglobulisation; c'est évidemment cette rate qui montre les altérations les plus intéressantes.

En raison des morts opératoires, des accidents d'anesthésie survenus parfois au moment des ponctions médullaires, l'ensemble de l'expérimentation porte seulement sur quatre lapins, qui ont tous présenté dans les mêmes délais une baisse des chiffres des hématies et des granulocytes.

Chez trois d'entre eux, nous avons laissé évoluer l'anémie et la rate ne fut enlevée qu'après récupération.

La rate du quatrième fut enlevée au moment de la chute des globules.

Nous n'avons pas réalisé d'autres expériences de contrôle, car les auteurs allemands Bock et Frenzel ont montré que l'anesthésie et l'intervention, limitée à une laparotomie et à des manipulations de la rate, ne modifiaient pas les chiffres des hématies et des granulocytes. Seul le taux des lymphocytes subissait une élévation passagère, mais nous n'avons pas tenu compte de ces éléments. Enfin, nous n'avons pas pratiqué de numérations des plaquettes en raison de la technique peu sûre, de ses résultats aléatoires et de la difficulté d'interprétation de leur mode de formation dans la moelle.

Pour nous résumer, nous avons étudié les modifications des lignées érythrocytaire et granulocytaire à la suite d'interventions sur la rate pratiquées avec l'espoir de provoquer une sclérose de cet organe.

EXPOSÉ DES RÉSULTATS

Nous avons reporté les résultats détaillés de nos investigations sur des tableaux un peu complexes et nous avons établi, pour chaque lapin, quatre graphiques.

Le premier montre l'évolution dans le temps du chiffre des globules rouges, des polynucléaires neutrophiles et des réticulocytes dans le sang.

Le second graphique porte les courbes d'ARNETH choisies avant l'intervention, au moment de la granulopénie et après la réparation, si on l'a permise. Ces courbes ont la prétention de fournir l'état de maturation des granulocytes circulants.

Le troisième graphique montre le profil des éléments de la lignée rouge dans la moelle, portant en abscisses les éléments classés en cinq groupes, en ordonnées leur nombre. Nous avons distingué :

1° Les proérythroblastes;

2° Les érythroblastes basophiles;

3° Les érythroblastes polychromatophiles jeunes dont le noyau est encore volumineux, à blocs chromatiniens séparés;

4° Les érythroblastes polychromatophiles à noyau picnotique, diminué de volume, avec des blocs de chromatine très condensés.

5° Les érythroblastes éosinophiles ou orthochromatiques.

Ces courbes ont la prétention d'indiquer l'état de maturation des éléments jeunes de la lignée érythrocytaire, à

deux ou trois moments choisis de l'expérimentation : avant l'intervention, au moment de l'anémie et après sa réparation.

Enfin, le quatrième graphique présente les courbes de maturation des éléments médullaires de la lignée granulocytaire. Nous en avons distingué cinq catégories :

1° Les myéloblastes;

2° Les myélocytes;

3° Les métamyélocytes jeunes, à noyau peu condensé;

4° Les métamyélocytes à noyau condensé et les polynucléaires à noyau en besace ou en bâtonnet, dont la différenciation est illusoire;

5° Les polynucléaires à noyau adulte.

Ces deux profils de maturation médullaire, celui de la lignée érythrocytaire et celui de la lignée granulocytaire, ne sont pas exactement comparables. En effet, le profil granulocytaire comporte le pourcentage des polynucléaires adultes présents dans la moelle, alors que nous n'avons pas tenu compte pour établir le profil érythrocytaire du chiffre des hématies.

Quelques remarques sont encore nécessaires :

On décrit dans le sang du Lapin des polynucléaires pseudo-éosinophiles et de rares neutrophiles authentiques. En fait, il est souvent délicat de différencier ces deux variétés, alors que la confusion avec les véritables polynucléaires éosinophiles est impossible. Nous groupons donc dans la catégorie des polynucléaires neutrophiles des éléments différents de ceux du sang humain, mais bien caractérisés.

Il faut noter que le pourcentage des polynucléaires basophiles est élevé dans le sang de Lapin, puisque l'on trouve en moyenne 5 p. 100 et parfois 10 p. 100 de ces cellules.

De même le pourcentage des lymphocytes est remar-

quablement plus élevé que chez l'Homme adulte, normalement 40 à 60 p. 100 avant toute granulopénie.

Nous pouvons donner la formule hémoleucocytaire suivante comme celle d'un lapin moyen :

Hématies	5.500.000
Réticulocytes	2 à 10 p. 1.000 hématies
Leucocytes	8.000 à 10.000
Polynucléaires neutrophiles..	30 p. 100
— éosinophiles..	1 —
— basophiles....	5 —
Monocytes	6 —
Lymphocytes.....	58 —

Formule d'Arneth : 5 - 15 - 55 - 20 - 5.

Lapin N° 7 (mâle, 1 kg. 500)

Après examens pré-opératoires, subit une injection de 25 mg. de microcycladiène dans la rate, sous anesthésie générale. Le point d'injection, au pôle inférieur de la rate, fut ligaturé pour éviter toute hémorragie. Dans les suites opératoires, la paroi a suppuré entre la première et la troisième semaine.

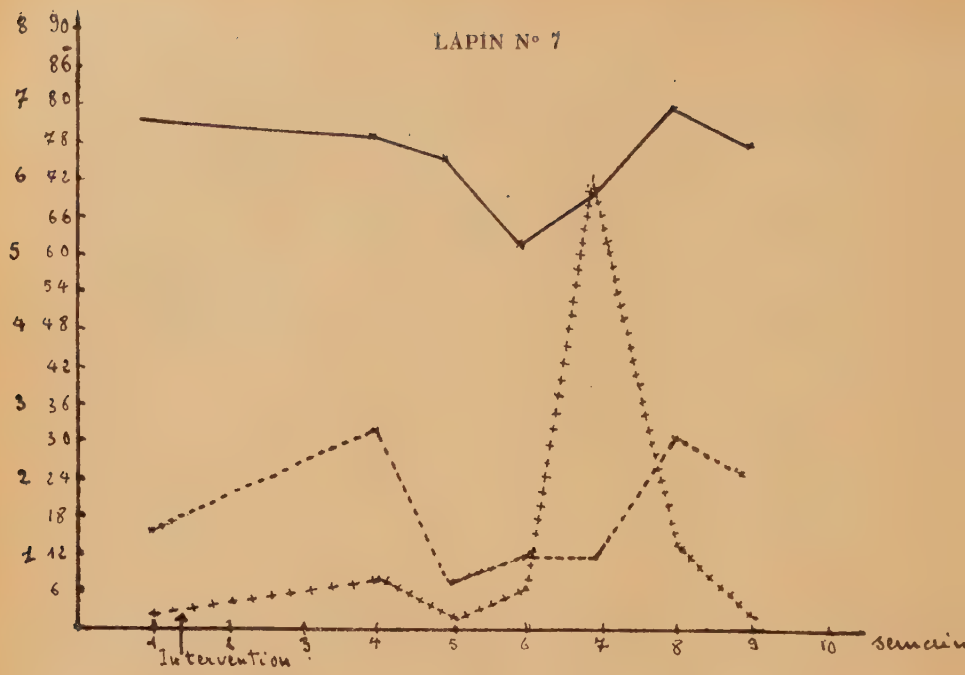
Trois semaines après l'intervention, les chiffres globulaires sont normaux, avec une légère leucocytose.

A la quatrième semaine, chute brutale des granulocytes à 616 par mm^3, avec forte déviation de la formule d'Arneth vers la droite.

A la cinquième semaine, chute de 1 million des globules rouges, avec réticulocytose basse, hypogranulocytose. A ce moment, la ponction médullaire montre que le taux des cellules immatures est élevé.

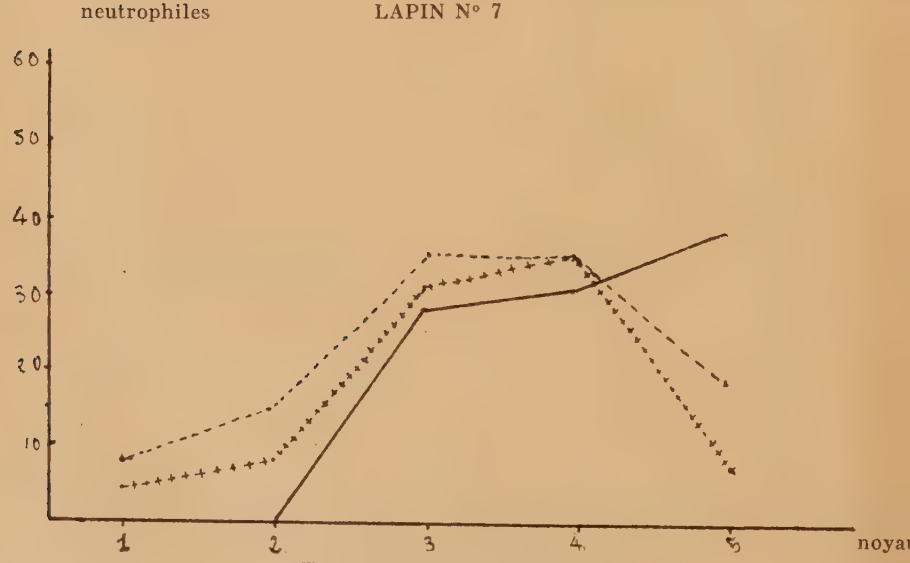
A la sixième semaine après l'intervention, remontée du taux des globules rouges, avec crise réticulocytaire, remontée des granulocytes.

A la septième semaine, le chiffre des globules rouges et des globules blancs est supérieur au taux pré-opératoire, les réticulocytes et la courbe d'Arneth normaux. Sur le frottis médullaire, on note une augmentation de la proportion des cellules mûres.



EVOLUTION DANS LE TEMPS DES CHIFFRES GLOBULAIRES

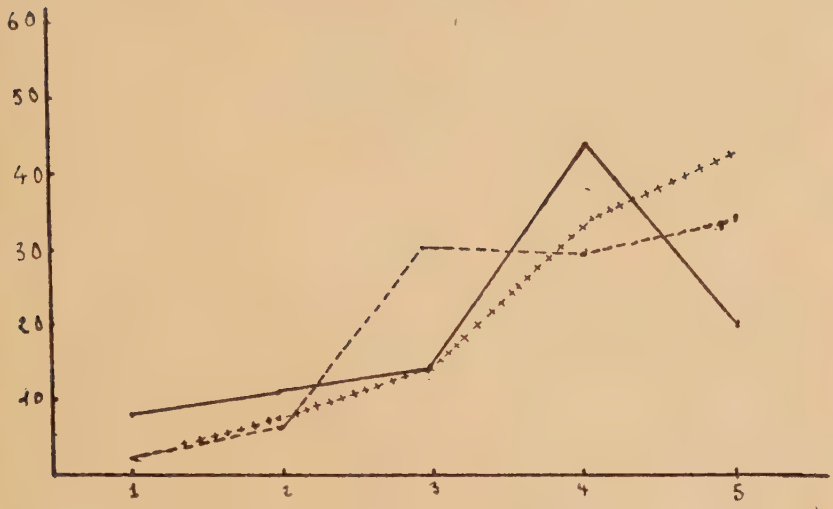
——— Hématies en millions dans le sang.
- - - - - Polynucléaires neutrophiles en milliers.
+ + + Réticulocytes en unités pour 1.000 hématies.



TROIS COURBES D'ARNETH

——— Au moment de la granulopénie.
+ + + Au moment de la récupération.
- - - - - Avant l'intervention.

LAPIN N° 7

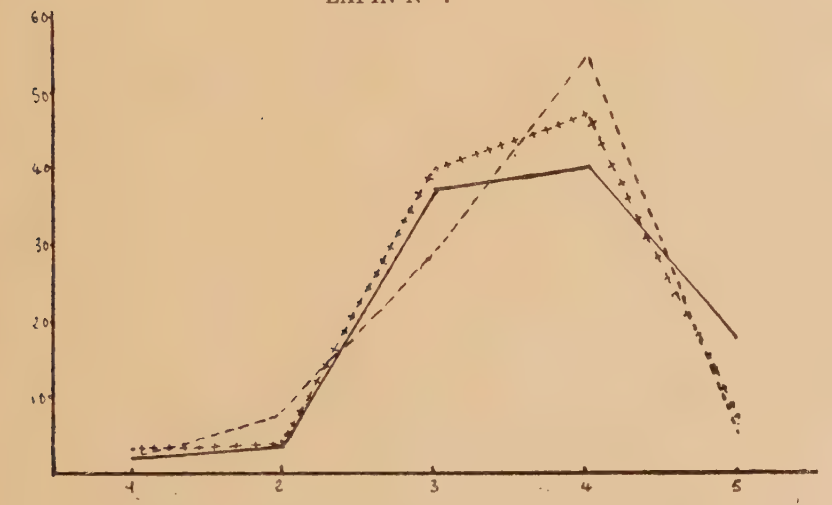


COURBES DE MATURATION DE LA LIGNÉE GRANULOCYTAIRE

----- Avant l'intervention.
——— Au moment de la crise granulogénique.
+++ Après réparation.

1, myéloblastes; *2*, myélocytes; *3*, métamyélocytes à noyau jeune; *4*, métamyélocytes à noyau condensé, ou polynucléaires à noyau en bâtonnet; *5*, polynucléaires adultes.

LAPIN N° 7



COURBES DE MATURATION DE LA LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE

----- Avant l'intervention.
——— Au moment de l'anémie.
+++ Après réparation.

1, proérythroblastes; *2*, érythroblastes basophiles; *3*, érythroblastes polychromatophiles à noyau jeune; *4*, érythroblastes polychromatophiles à noyau pycnotique; *5*, érythroblastes orthochromatiques.

La splénectomie est faite neuf semaines après l'intervention. La rate apparaît de volume sensiblement normal, mais sa surface est granuleuse, blanchâtre. L'examen histologique sera rapporté avec les résultats globaux, car il est le même pour toutes les rates.

Lapin N° 8 (femelle, 1 kg. 500)

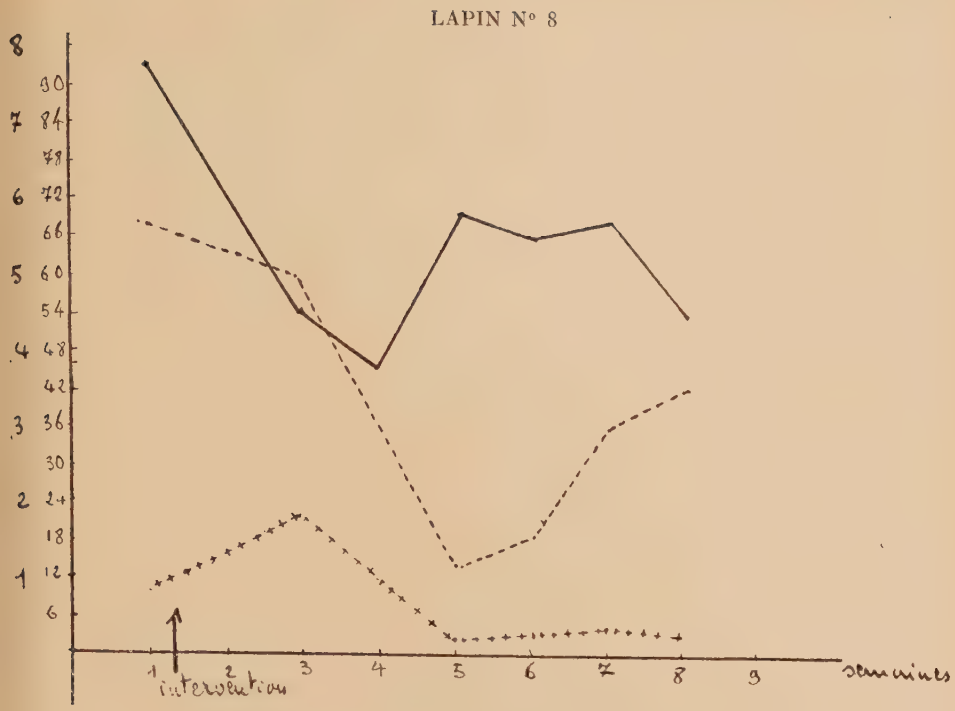
Après examens pré-opératoires, on pratique une injection de 25 mg. de microcycladiène dans la rate, sous anesthésie générale à l'éther. La rate est plus petite que normalement. Ligature du point d'injection. Pas d'hémorragie. Suites opératoires normales.

Deux semaines après l'intervention, ce lapin présente une anémie sensible, mais le chiffre des granulocytes est normal, celui des réticulocytes un peu élevé.

A la troisième semaine, on note une anémie importante (baisse de 4 millions sur le taux pré-opératoire, de 1 million sur le taux de la semaine précédente), accompagnée d'une diminution brutale du chiffre des granulocytes, avec déviation à droite de la formule d'Arneth et baisse des réticulocytes. On note à ce moment, sur le frottis médullaire, une augmentation de la proportion des cellules immatures.

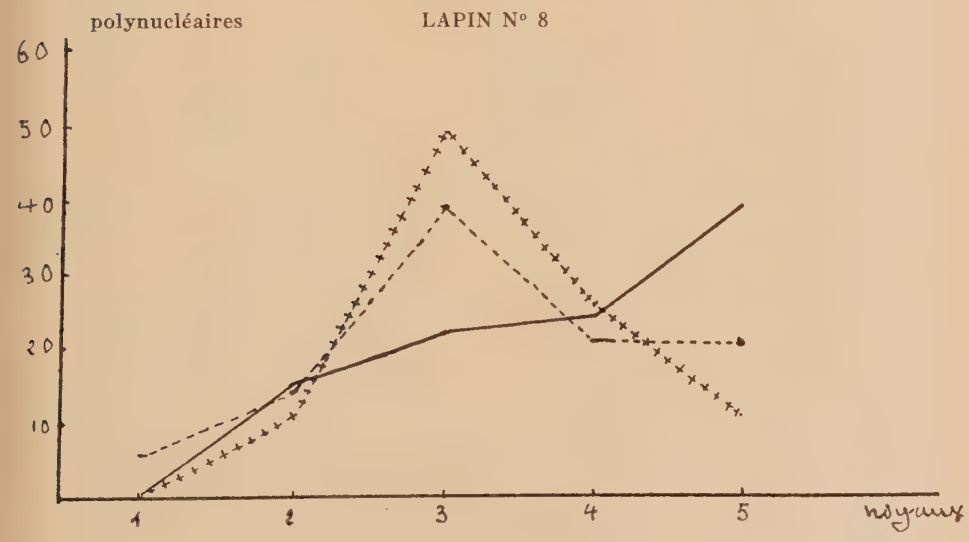
Dans les semaines suivantes l'anémie se répare, sans qu'il y ait de crise réticulocytaire; le chiffre des granulocytes, la formule d'Arneth et les profils de maturation médullaires reviennent à la normale.

On réalise la splénectomie huit semaines après l'intervention. La rate est d'aspect sensiblement normal.



EVOLUTION DANS LE TEMPS DES CHIFFRES GLOBULAIRES

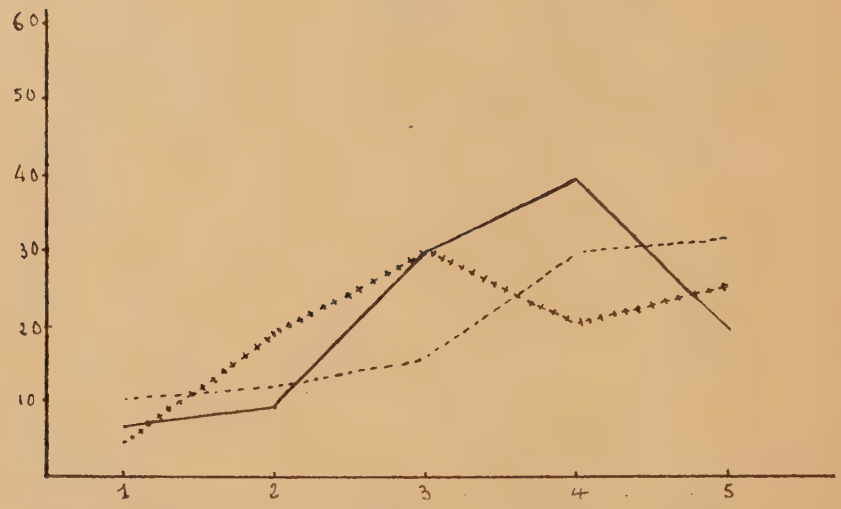
——— Hématies en millions dans le sang.
- - - - - Polynucléaires neutrophiles en milliers.
+++ Réticulocytes en unités pour 1.000 hématies.



TROIS COURBES D'ARNETH.

- - - - - Avant l'intervention.
——— Au moment de la granulopénie.
+++ Après réparation.

LAPIN N° 8

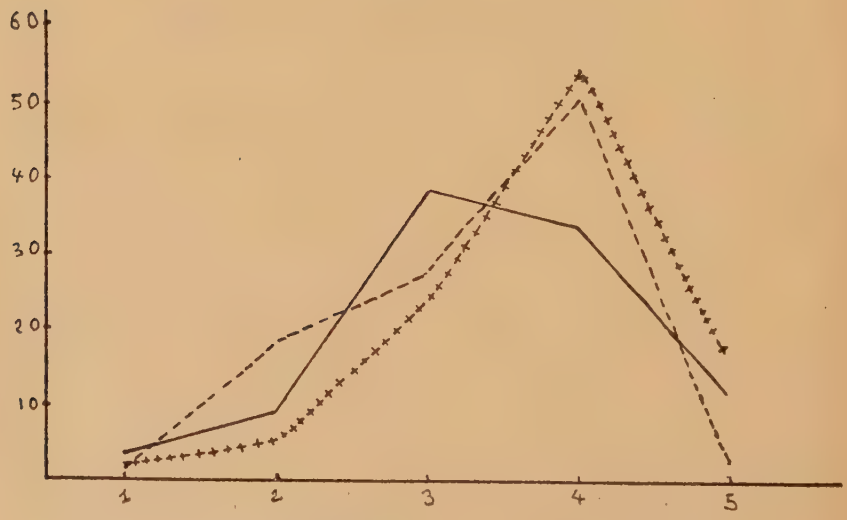


TROIS COURBES DE MATURATION DE LA LIGNÉE GRANULOCYTAIRE

----- Avant l'intervention.
——— Au moment de la crise agranulocytaire.
+++ Après récupération.

1, myéloblastes; *2*, myélocytes; *3*, métamyélocytes à noyau jeune; *4*, métamyélocytes à noyau condensé, ou polynucléaires à noyau en bâtonnet; *5*, polynucléaires adultes.

LAPIN N° 8



TROIS COURBES DE MATURATION DE LA LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE

----- Avant l'intervention.
——— Au moment de l'anémie.
+++ Après récupération.

1, proérythroblastes; 2, érythroblastes basophiles; 3, érythroblastes polychromatophiles à noyau jeune; *4*, érythroblastes polychromatophiles à noyau pycnotique; *5*, érythroblastes orthochromatiques.

LAPIN N° 9 (mâle, 1 kg. 500)

Après examens pré-opératoires, ce lapin reçoit, sous anesthésie générale à l'éther, 25 mg. de microcycladiène en injection dans la rate. Pas d'hémorragie au cours de l'intervention. Suites opératoires normales.

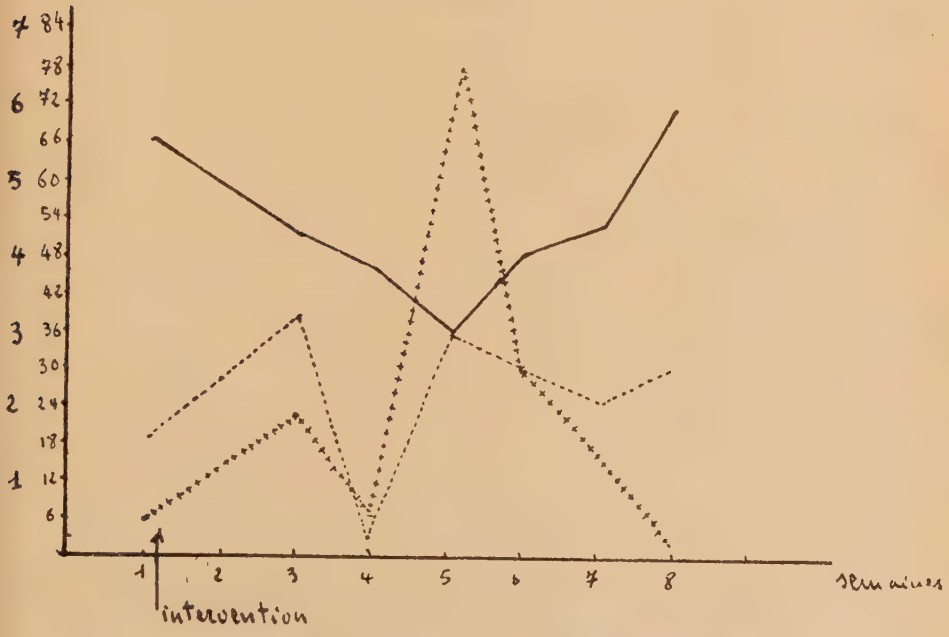
Dix jours après l'intervention, il existe une anémie relative, mais le taux des réticulocytes est élevé, ainsi que celui des granulocytes.

Trois semaines après l'intervention, l'anémie se confirme, mais la réticulocytose revient à la normale, cependant que l'on note une chute brutale du nombre des granulocytes, avec déviation à droite de la formule d'ARNETH. Dans la moelle, la proportion des cellules immatures est élevée.

A la quatrième semaine, le taux des granulocytes se rétablit, cependant que l'anémie s'accentue. Mais la crise réticulocytaire indique la réparation progressive qui s'effectue dans les semaines suivantes, cependant que les cellules mûres prédominent dans la moelle.

On réalise la splénectomie huit semaines après l'intervention : rate macroscopiquement normale.

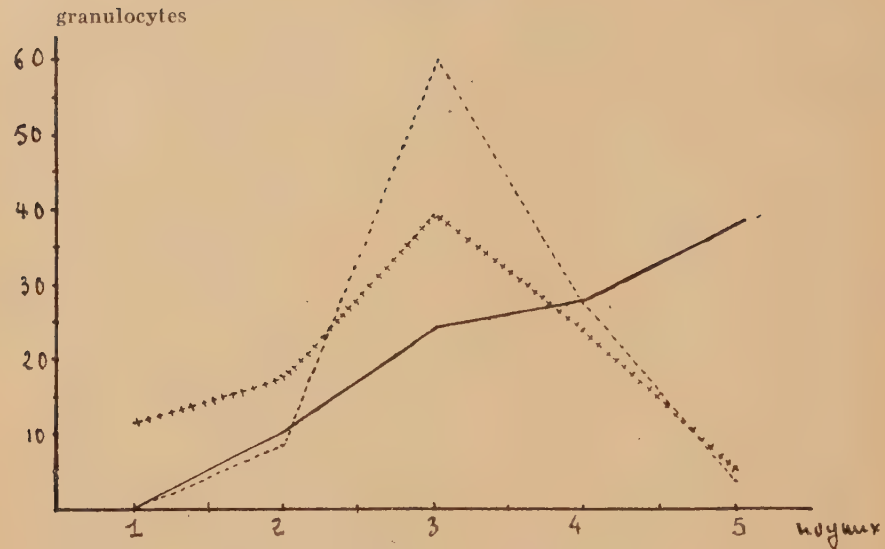
LAPIN N° 9



EVOLUTION DANS LE TEMPS DES CHIFFRES GLOBULAIRES

——— Hématies en millions par mm³ dans le sang.
- - - - - Polynucléaires neutrophiles en milliers.
+ + + Réticulocytes en unités pour 1.000 hématies.

LAPIN N° 9

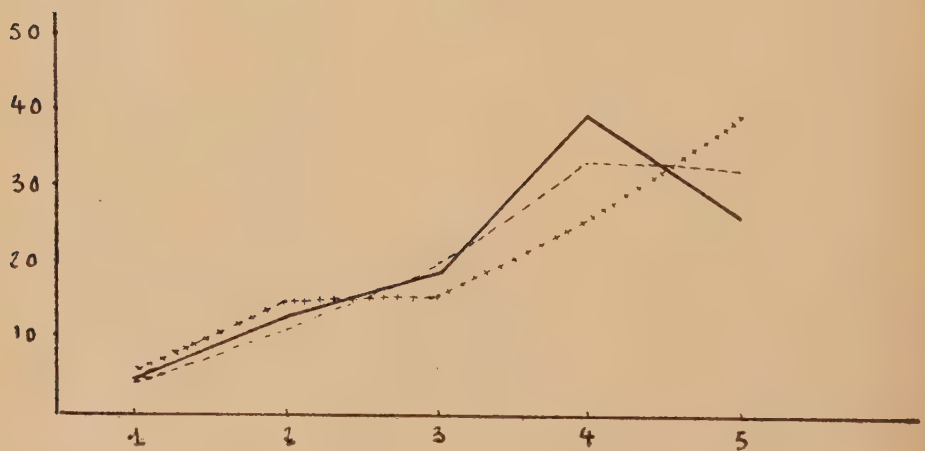


TROIS COURBES D'ARNETH

——— Au moment de la granulopénie.
----- Avant l'intervention.
+++ Au moment de la réparation.

éléments

LAPIN N° 9

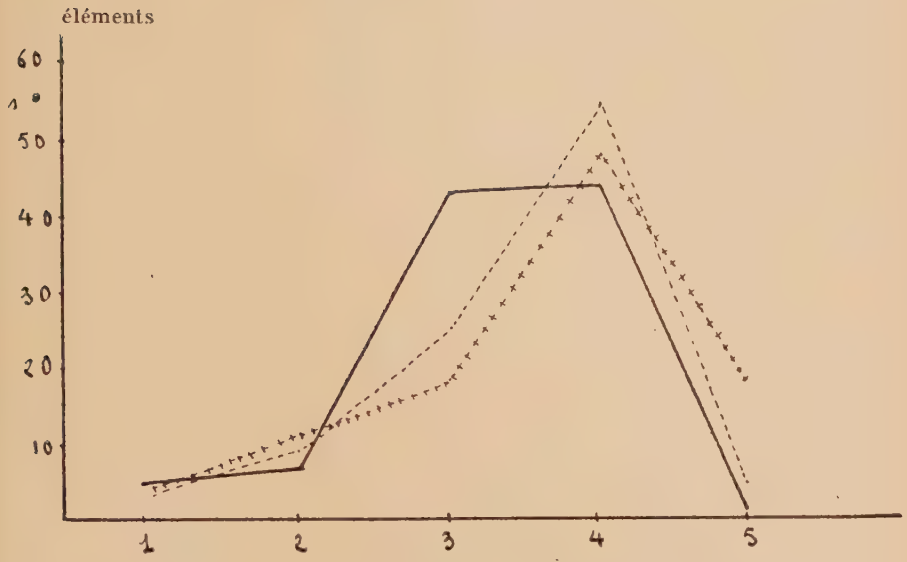


TROIS COURBES DE MATURATION DE LA LIGNÉE GRANULOCYTAIRE

----- Avant l'intervention.
——— Au moment de la granulopénie.
+++ Au moment de la réparation.

1, myéloblastes; *2*, myélocytes; *3*, métamyélocytes à noyau jeune; *4*, métamyélocytes à noyau condensé, ou polynucléaires à noyau en bâtonnet; *5*, polynucléaires adultes,

LAPIN N° 9



TROIS COURBES DE MATURATION DE LA LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE

----- Avant l'intervention.
——— Au moment de l'anémie.
+++ Après réparation.

1, proérythroblastes; *2*, érythroblastes basophiles; *3*, érythroblastes polychromatophiles à noyau jeune; *4*, érythroblastes polychromatophiles à noyau pycnotique; *5*, érythroblastes orthochromatiques.

LAPIN N° 10 (mâle, 1 kg. 500)

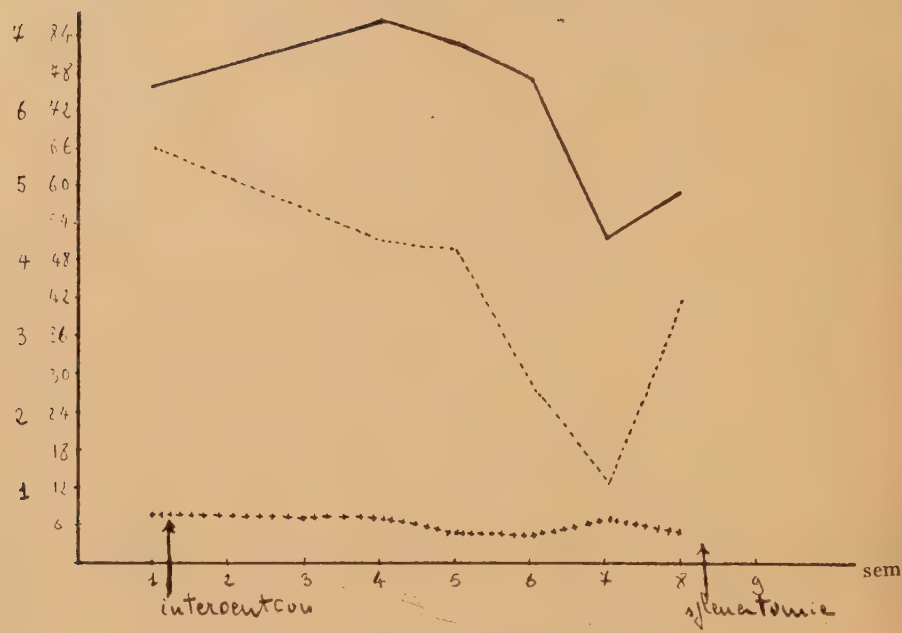
Ce lapin reçoit 50 mg. de microcycladiène dans la rate. L'intervention ne provoque pas d'hémorragie.

Trois semaines après, les chiffres des granulocytes et des hématies sont égal et supérieur au taux pré-opératoire.

Dans les semaines suivantes, on note une baisse progressive des hématies et des granulocytes, sans réticulocytose, jusqu'à la sixième semaine, où l'on note un déficit de 3 millions pour les globules rouges et des trois quarts pour les granulocytes, sur les chiffres postopératoires.

On réalise la splénectomie à la septième semaine, alors que les hématies et les granulocytes devenaient plus nombreux. L'examen de la moelle montre une proportion considérable de cellules immatures. L'examen de cette rate sera donné en détails avec les résultats d'ensemble.

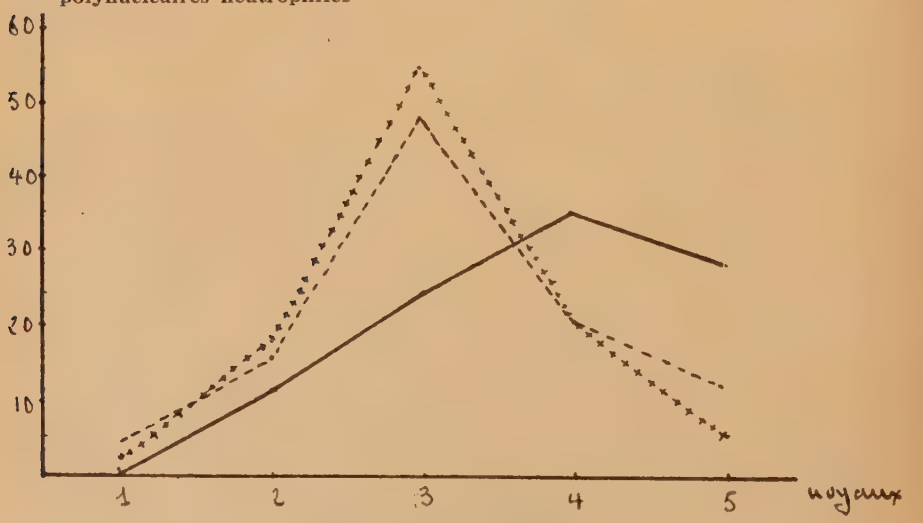
LAPIN N° 10



EVOLUTION DANS LE TEMPS DES CHIFFRES GLOBULAIRES

——— Hématies en millions par mm³ dans le sang.
- - - - - Polynucléaires neutrophiles, en milliers.
+++ Réticulocytes pour 1.000 hématies, en unités.

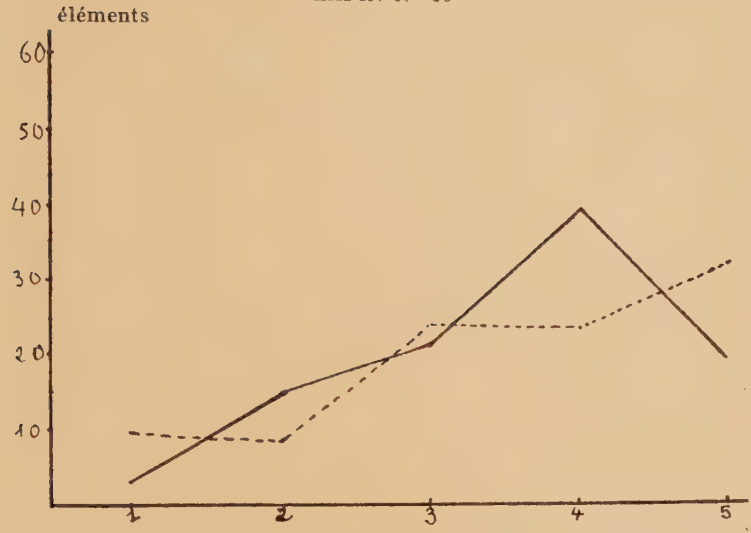
polynucléaires neutrophiles LAPIN N° 10



TROIS COURBES D'ARNETH

- - - - - Avant l'intervention.
——— Au moment de la granulopénie.
+++ Au début de la réparation.

LAPIN N° 16

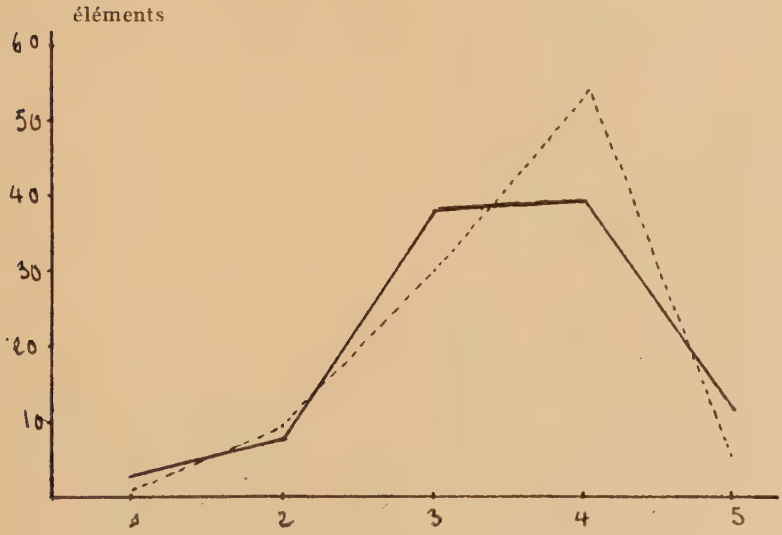


Deux courbes de maturation de la lignée granulocytaire

----- Avant l'intervention.
——— Au moment de la granulopénie.

1, myéloblastes; *2*, myélocytes; *3*, métamyélocytes à noyau jeune; *4*, métamyélocytes à noyau condensé, ou polynucléaires à noyau en bâtonnet; *5*, polynucléaires adultes.

LAPIN N° 10



Deux courbes de maturation de la lignée érythrocytaire

----- Avant l'intervention.
——— Au moment de l'anémie.

1, proérythroblastes; *2*, érythroblastes basophiles; *3*, érythroblastes polychromatophiles à noyau jeune; *4*, érythroblastes polychromatophiles à noyau pycnotique; *5*, érythroblastes orthochromatiques.

TABLEAU DES RÉSULTATS

DATES	SÉRIE ÉRYTHROCYTAIRE									SÉRIE GRANULOCYTAIRE											
	Sang		Moelle							Sang							Moelle				
				p. 100								Formule d'Arneth					p. 100				
												Noyaux									
	Hématies au mm³	Réticulocytes p. 1.000	Erythroblastes p. 100	Proérythr.	Erythr. basophiles	Er. polychr. jeunes	Er. polychr. pycnotiques	Erythrobl. Normochr.		Leucocytes au mm³	Polynucléaires neutrophiles	1	2	3	4	5	Lignée granulocytaire p. 100	M. blastes	M. cytes	Métam. jeunes	Métam. âgés	Polyn. adultes
Lapin n° 7																					
13-3-51....	6.800.000	2	58,5	2	8	28	56	6		5.200	1.248	8	16	36	36	8	20	2	7	30	29	32
Injection de 25 mg. de micro-cycladiène dans la rate, le 16-3-51.																					
5-4-51....	6.600.000	8	»	»	»	»	»	»		9.200	2.668	0	9	45	27	19	»	»	»	»	»	»
12-4-51....	6.300.000	1,8	43	2	4	37	40	18		8.800	616	0	0	28	32	40	19	8	12	14	44	22
19-4-51....	5.200.000	6,8	»	»	»	»	»	»		8.100	972	0	10	35	45	15	»	»	»	»	»	»
26-4-51....	5.820.000	69,8	23	0	16	39	40	5		6.800	952	0	10	35	30	25	38	0	10	13	47	30
10-5-51....	7.000.000	14	43	3	4	39	47	7		9.600	2.496	0	10	40	30	20	23	2	8	14	33	43
17-5-51....	6.540.000	2,8	»	»	»	»	»	»		9.600	2.016	4	8	32	36	20	»	»	»	»	»	»
Splénectomie																					
Lapin n° 8																					
6-4-51....	7.740.000	10	45	1	18	27	51	2		12.600	6.720	5	15	40	20	20	37	10	12	16	30	32
Injection de 25 mg. de micro-cycladiène dans la rate, le 9-4-51.																					
20-4-51....	4.580.000	22	»	»	»	»	»	»		12.100	1.960	0	18	38	36	6						

4-5-51....	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
10-5-51....	5.820.000	3,5	»	»	»	»	»	»	4.000	1.240	0	4	26	31	39	»	»	»	»	»	»	»
15-5-51....	5.560.000	4,25	»	»	»	»	»	»	3.800	1.558	0	10	50	28	12	»	»	»	»	»	»	»
24-5-51....	5.790.000	5	»	»	»	»	»	»	7.050	3.010	0	11	40	28	21	»	»	»	»	»	»	»
8-6-51....	4.500.000	4,5	35	2	5	24	53	16	7.800	3.666	0	12	50	26	12	43	5	19	30	21	25	
Lapin n° 9																						
7-4-51....	5.600.000	6	40	3	9	26	57	5	4.400	1.628	0	8	60	28	4	41	4	11	20	33	32	
Injection de 25 mg. de micro-cycladiène dans la rate, le 10-4-51.																						
20-4-51....	4.320.000	20	»	»	»	»	»	»	9.500	3.230	6	12	42	30	9	»	»	»	»	»	»	
30-4-51....	3.854.000	7,3	56	5	7	43	44	1	1.000	270	0	10	24	28	38	16	4	12	19	39	26	
10-5-51....	3.090.000	78	»	»	»	»	»	»	7.800	3.042	2	20	34	20	24	»	»	»	»	»	»	
15-5-51....	4.170.000	30	59	3	8	30	48	11	4.500	2.475	12	18	40	24	6	23	5	14	16	26	39	
23-5-51....	4.480.000	16,5	»	»	»	»	»	»	7.200	2.160	4	15	35	27	19	»	»	»	»	»	»	
9-6-51....	5.940.000	2,6	40	4	11	18	49	18	9.900	2.574	2	12	13	34	19	40	1	11	23	26	39	
Lapin n° 10																						
23-4-51....	6.370.000	8	33	1	9	30	54	6	17.400	5.568	4	16	48	20	12	29	10	9	24	24	33	
Injection de 50 mg. de micro-cycladiène dans la rate, le 25-4-51.																						
15-5-51....	7.200.000	7	»	»	»	»	»	»	15.000	4.350	0	10	52	30	8	»	»	»	»	»	»	
22-5-51....	6.990.000	5	»	»	»	»	»	»	13.200	4.224	3	24	45	18	10	»	»	»	»	»	»	
29-5-51....	6.510.000	5	»	»	»	»	»	»	6.300	2.331	0	12	24	36	28	»	»	»	»	»	»	
5-6-51....	4.320.000	7,5	»	»	»	»	»	»	3.300	1.089	0	8	44	24	24	»	»	»	»	»	»	
11-6-51....	4.980.000	5,6	52	3	8	38	39	12	9.300	3.534	2	18	55	20	5	26	3	15	22	40	20	

RÉSULTATS GLOBAUX

Nous envisagerons maintenant les résultats d'ensemble obtenus sur les quatre lapins qui ont subi l'injection intra-splénique de microcycladiène.

Tous quatre ont présenté de façon indiscutable, au bout de trois à six semaines après l'intervention, une chute relative du chiffre de leurs hématies. Le déficit globulaire varie de 1,5 million à plus de 3 millions par rapport au taux pré-opératoire, sans qu'il y ait de rapport avec la quantité de microcycladiène injectée. Cette anémie n'est pas en relation avec le traumatisme opératoire, car elle survient un mois après, et chez deux lapins sur quatre des numérations intercalaires avaient montré un chiffre de globules rouges égal et même supérieur au chiffre pré-opératoire.

Cette anémie s'est annoncée par une baisse progressive des hématies au cours des semaines précédentes, mais le taux le plus bas ne persista pas plus d'une semaine. La réparation survient aussitôt; chez deux lapins, le taux des globules rouges redevient normal au bout de deux et trois semaines; chez le troisième, il oscillait au-dessous du chiffre primitif au moment de la splénectomie. On enleva la rate du quatrième, au moment de l'anémie.

Le taux des réticulocytes n'a présenté de modifications notables que chez deux lapins sur quatre; on a noté une crise réticulocytaire avant la réparation de l'anémie. Comme celle-ci ne dure qu'une ou deux semaines, il est difficile de situer ce clocher par rapport à l'anémie, mais l'on peut noter que le chiffre des réticulocytes reste bas

pendant la phase descendante de la courbe et qu'il ne s'élève qu'au moment de la réparation. Chez les deux autres lapins, il est possible que des examens de sang hedbomadaires n'aient pas pu saisir le clocher réticulocytaire transitoire. De toute façon, les réticulocytes étaient peu abondants dans le sang quand l'anémie se constituait.

Les polynucléaires neutrophiles ont diminué de façon notable dans le sang circulant au moment de l'anémie. Cette chute est survenue de façon brutale, et la réparation se fit en deux ou trois semaines, ramenant des chiffres normaux chez deux lapins, oscillant autour de la normale chez le troisième, comme le taux des hématies. Les lapins qui ont eu de légères complications infectieuses postopératoires ont montré un taux de polynucléaires supérieur à la normale jusqu'à la troisième semaine après l'intervention.

L'étude des courbes d'Arneth est particulièrement intéressante, car ses modifications sont analogues chez les quatre lapins. Au moment de la granulopénie, on note une prédominance très nette des polynucléaires hypersegmentés, et la déviation de la courbe vers la droite est évidente. Au moment de la réparation, il n'y a pas de déviation vers la gauche avec passage de formes jeunes, que l'on aurait pu rapprocher de la crise réticulocytaire. La formule d'Arneth ne reprend que très progressivement son allure normale, et le sommet de la courbe se déplace lentement vers la gauche.

Lorsque nous comparons les frottis médullaires, nous constatons que l'importance numérique de chaque lignée est variable. Cependant, trois fois sur quatre pour chaque lignée, l'importance numérique diminue au moment du déficit globulaire périphérique. Dans deux cas, cette diminution de quantité des éléments granulocytaires et érythrocytaires est simultanée; le frottis médullaire montre alors un grand nombre de lymphocytes. Dans les deux autres cas, le déficit d'une lignée s'accompagne d'une augmentation

relative du nombre des éléments de l'autre, et ceci bien qu'il existe à ce même moment anémie et granulopénie simultanées dans le sang circulant. Si l'on s'autorise à inférer de ces chiffres une indication de l'activité médullaire, on peut dire que l'hypoplasie l'emporte en général sur l'hyperplasie.

L'étude des profils de maturation de chaque lignée est plus intéressante. Remarquons tout d'abord que les chiffres absolus des divers éléments en pourcentage ne présentent pas de variations parallèles d'un cas à l'autre, sauf peut-être le chiffre des érythroblastes orthochromatiques qui s'élève au moment de l'anémie et reste élevé pendant la récupération.

Mais il est deux faits absolument constants dans les quatre expériences :

Pour la lignée érythrocytaire, on constate une égalisation du rapport des érythroblastes polychromatophiles jeunes sur les érythroblastes polychromatophiles pycnotiques. Avant l'intervention, ce rapport était égal à un demi, il revient à la normale au moment de la récupération;

Pour la lignée granulocytaire, on constate que le rapport des métamyélocytes âgés sur les polynucléaires adultes s'élève. Ce rapport, qui est aux environs de l'unité avant l'intervention, a doublé au moment de la granulopénie; il revient à une proportion normale au cours de la récupération.

Ces constatations prennent beaucoup plus de relief si on les rapproche des modifications du sang périphérique : au moment de l'anémie, avec des réticulocytes peu nombreux, il existe dans la moelle une forte proportion d'éléments immatures; au moment de la granulopénie, alors que la formule d'Arneth montre une nette prédominance des polynucléaires âgés multisegmentés, on trouve dans la moelle un grand nombre de métamyélocytes âgés et de polynucléaires à noyau en bâtonnet.

Trouve-t-on sur les coupes de rate des images susceptibles

d'expliquer ces modifications ? Une seule rate, celle du lapin n° 10, fut prélevée au moment de l'anémie. Elle montre une augmentation du volume des corpuscules de Malpighi, une dilatation des sinus qui donne à l'image d'ensemble une allure très schématique. Ces sinus sont remplis de cellules sanguines normales, sans images dégénératives. Surtout, l'on remarque une hyperactivité des cellules réticulo-histiocytaires qui sont très nombreuses, arrondies, avec des noyaux gonflés et nucléolés, au point qu'on pourrait penser à des cellules sarcomateuses. Au sein des cordons de Billroth, il existe une substance amorphe, non collagène, qu'on peut qualifier d'exsudat. Les cellules macrophages polynucléées sont nombreuses, mais toutes contiennent dans leur protoplasme des granules roses, réfringents (peut-être particules de cycladiène ?) à l'exclusion d'hématies et de polynucléaires.

Les trois autres rates ont été enlevées après réparation de l'anémie. L'examen des coupes montre des modifications résiduelles ou cicatricielles. Les corpuscules de Malpighi sont volumineux, avec des artérioles dilatées, sans endothélite, mais entourées d'une adventice épaissie et fibreuse. Dans la pulpe rouge, on remarque une dilatation nette des sinus qui paraissent vides; au niveau des cordons de Billroth, on remarque une légère hyperplasie des éléments réticulaires de soutien, en territoires souvent voisins des corpuscules de Malpighi. Il n'existe pas de fibrose interstitielle au trichrome de Masson, mais l'exsudat est beaucoup plus dense et s'est organisé au niveau des cordons de Billroth et à la périphérie des corpuscules de Malpighi.

Nous avons coloré au May Grunwald-Giemsa des empreintes de chaque rate prélevée. Sur ces frottis, on ne note pas de métaplasie myéloïde ni d'images de phagocytose d'éléments sanguins.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Il est très hasardeux de vouloir tirer des conclusions fermes d'une expérimentation aussi réduite, sans éléments de contrôle.

L'action spécifique du microcycladiène n'est pas du tout prouvée. Il est fortement probable que l'injection d'un tout autre produit dans la rate, surtout d'une suspension de cristaux, est capable, par sa seule action mécanique, de provoquer une hyperplasie du système réticulo-histiocytaire avec sclérose cicatricielle secondaire. Cependant, les expériences de Howell et Beverley ont montré le passage d'hématies nucléées dans le sang de lapins après injection d'encre de Chine. Il nous faut donc admettre que le microcycladiène ne provoque pas, comme les autres suspensions, un blocage du système réticulo-histiocytaire. D'ailleurs, la seule constatation d'importance est l'absence de macrophagie des cellules sanguines dans la rate. Remarquons qu'au moment où se constituaient ces lésions de sclérose que nous espérions tant provoquer, la formule sanguine était redevenue normale, après une crise réticulocytaire. Il est permis de supposer qu'à ce moment l'agression était surmontée et que le système réticulo-histiocytaire était revenu à l'état de repos. Peut-on en déduire que les lésions de sclérose observées constamment au niveau des rates humaines responsables des divers hypersplénismes ne sont pas la cause de ce trouble fonctionnel ? C'est très vraisemblable, et il est vain de demander à l'histologie autre chose que le témoignage de ce trouble.

Si l'on admet, sur le seul argument de l'absence de macrophagie, qu'il n'y a pas d'hémolyse exagérée, sommes-nous autorisés à maintenir la responsabilité des lésions spléniques dans le mécanisme de l'anémie ? Il serait plus convaincant d'apporter d'autres arguments : une bilirubinémie normale, par exemple, mais cet examen est impossible à réaliser sans perturber la masse sanguine du lapin.

En tout cas, il n'existe pas d'autre explication valable. Cette anémie survient un mois après l'intervention; la poudre sulfamidée (exoseptoplix) déversée dans la cavité péritonéale était aussi employée au cours de chaque ponction médullaire, et n'a jamais provoqué d'anémie. Nous pouvons donc admettre que nous avons provoqué un syndrome d'hypersplénisme expérimental.

C'est dans l'étude du profil de maturation des lignées érythrocytaire et granulocytaire que nous pouvons espérer trouver l'indication du mécanisme de ce déficit globulaire. Certes, nous regrettons de n'avoir pu pratiquer de véritables biopsies médullaires en prélevant des fragments de côtes, comme l'a indiqué H. Léger, mais seulement des aspirations de suc médullaire, et nous concédons que la qualité du frottis et de la coloration peut influer sur l'aspect jeune ou pycnotique d'un noyau. Mais nous avons retrouvé les mêmes altérations du profil de maturation chez nos quatre lapins, les mêmes signes d'un freinage de la maturation normale des cellules, confirmés par l'absence de signes de régénération sanguine.

Ce freinage ne se manifeste pas aux mêmes stades dans les deux lignées, si l'on ose établir une correspondance des formes cellulaires quand il s'agit d'une évolution continue. L'augmentation du nombre des granulocytes à noyau en bâtonnet a d'ailleurs été constatée sur les frottis médullaires de neutropénies spléniques primitives, en particulier par Mallarmé, mais ce même auteur fait état d'une déviation à gauche de la formule d'Arneth dans le sang (immaturation sans adiabase). Nous même avons constaté, sur les frottis

médullaires d'un malade atteint d'anémie splénique du type Banti, une hyperplasie de la lignée érythrocytaire avec un nombre considérable d'érythroblastes polychromatophiles à noyau pycnotique, et d'érythroblastes orthochromatiques, alors que le chiffre des réticulocytes sanguins était bas.

Il est satisfaisant pour l'esprit de constater que nos résultats concordent avec les enseignements de la clinique et de l'expérimentation. En effet, l'on sait que la splénectomie influe de façon très contradictoire la vitesse de régénération d'une anémie provoquée, et les frottis médullaires dans les hypersplénismes pathologiques, comme dans notre expérimentation, ont montré un aspect tantôt hyper, tantôt hypoplasique de la moelle. En revanche, la splénectomie et le blocage du système réticulo-histiocytaire favorisent le passage des cellules immatures dans le sang, alors que l'activation expérimentale de la rate que nous pensons avoir réalisée, et les syndromes d'hypersplénismes s'accompagnent d'un ralentissement de la maturation des cellules sanguines dans la moelle et de leur passage dans le sang.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons pratiqué, chez quatre lapins, une injection intra-splénique d'une suspension de cristaux de cycladiène (25 ou 50 mg.) dans 1 cm^3 de solvant, dans le but de provoquer une fibrose splénique, les œstrogènes ayant une action fibrogénique (Roussy et Mosinger).

II. — Au bout de trois à six semaines, nous avons noté l'apparition d'une anémie et d'une granulopénie notables, mais rapidement réparées. Au moment de la chute du nombre des globules, le chiffre des réticulocytes était bas et la formule d'Arneth déviée vers la droite.

III. — L'examen des profils de maturation des lignées érythrocytaire et granulocytaire dans la moelle montre, au moment du déficit globulaire, une augmentation de la proportion des cellules immatures. Cette variation est considérable puisque la proportion est doublée par rapport aux examens antérieurs.

IV. — La rate prélevée au moment de l'anémie montre une hyperplasie notable des cellules réticulo-histiocytaires, sans image de macrophagie des éléments du sang. Après réparation de l'anémie, la rate présente seulement des altérations cicatricielles, avec sclérose péri-artérielle et systématisation dans les cordons de Billroth et autour des follicules d'une susbtance amorphe pré-collagène.

V. — La concordance des résultats, malgré une expérimentation réduite, nous autorise à prétendre que nous avons

réalisé un syndrome d'hypersplénisme expérimental, caractérisé par une anémie et une granulopénie qui paraissent dues à un freinage de la maturation des cellules jeunes de la moelle et au ralentissement de leur diabase dans le courant circulatoire. Le substratum histologique de cet hypersplénisme semble être la prolifération et l'activité du système réticulo-histiocytaire splénique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
G. PORTMANN.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
H. BONNIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 5 Juillet 1951.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Abrami (P.). — L'équilibre cytologique de la moelle osseuse. *Le Sang*, 1943, vol. XV, pp. 315-327.

Abrami, d'Allaines & Dugas. — Mécanisme de l'anémie dans les splénomégalies de l'adulte. *Le Sang*, 1944-1945, vol. XVI, n° 4, pp. 213-218.

Abrami & Frumusan. — Pseudo-panmyélophtisie avec moelle hyperplasique guérie par splénectomie. *Le Documentaire Médical*, février 1937.

Asher & Messerli. — *Biochem. Zeit.*, 1919, t. 97, p. 40.

Artias Cruz. — Esplenomegalies cronicas non leucemies. Santiago, 1936.

Aubertin. — Nouveau traité de médecine, 1927, p. 656.

Awny (A.). — Hypersplenic syndromes. Pathology. *J. Roy. Egyptian M. A.*, octobre 1947, vol. XXX, pp. 513-524.

Baldini (M.). — Effets thrombopéniants d'extraits spléniques de sujets atteints de syndromes hémorragiques. *Boll. Soc. Ital. biol. sper.*, juillet 1947, t. 23, pp. 858-860.

Banti. — La splenomegalie emolitica. Traduction. *Sem. Méd.*, 1912, t. 32, pp. 265-268.

Bell (L. G.) & Fleck (R. L.). — Primary splenic neutropenia with concomitant lymph nodes changes. *U. S. Navy Med. Bull.*, septembre-octobre 1948, pp. 729-741.

Bock (H. E.) & Frenzel (B.). — Blocage splénique de la moelle osseuse. Expérimentation sur le lapin. *Klinische Wochenschrift.*, septembre 1938, t. 38, pp. 1315-1321.

Bogardus, Allen, Jacobson & Spurr. — Splenectomy in thrombocytopenic purpura. *Arch. of Surg.*, 1949, t. 58, 1.

Bonnin (H.), Moretti (G. F.) & Blanchot (P.). — Du mécanisme de l'anémie dans la maladie de Hodgkin. L'anémie

aiguë adiabatique terminale. *Journ. Méd. Bordeaux,* mai 1948, t. 125, n° 5, pp. 193-197.

Brieger. — *Klin. Wochenschr.*, 1922, p. 845.

Brill. — *Arch. Int. Méd.*, 1923, t. 12.

Buchem (F. S. P. Van). — The influence of the spleen on Erytropoiesis. *Acta Medica Scandinavica,* 1938, vol. XCVII, fasc. V.-VI, p. 596.

Cazal. — Des splénomégalies. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie,* mars-avril 1945, pp. 37-61.

Clean (Mc E. D.) & Coleman (F. C.). — Primary splenic neutropenia cured by splenectomy. Case. *Journ. Internat. Coll. Surgeons,* juillet-août 1947, t. 10, pp. 409-411.

Craven. — Splenectomy in chronic arthritis associated with splenomegaly and leucopenia. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1932, vol. CII, pp. 823-826.

Dameshek (W.). — Leucopenia and agranulocytosis. *Oxford University Press,* 1944.

Dameshek & Estren (S.). — Spleen and hyperspleen. *Amer. Med. Assoc. Exhibit.*, june 1947 (Grune and Statton, New-York, 1948).

Dameshek & Miller (E. B.). — The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood.*, 1946, I, pp. 27-50.

Dameshek. — The spleen. Facts and fancies. *Bull. N.-Y. Med. Center.*, 1941, t. 3, p. 304.

Dameshek & Estren. — Hypersplenisme. Some preleminary observations. *Acta Med. Scandinav.*, supp. 213, accomp. vol. CXXXI.

Dameshek. — Editorial. *Blood,* 1946, pp. 173-174.

Dausset (J.). — Etude de la fonction antigénétique et antidiabatique médullaire de la rate. *Rev. Méd. Chir. des Mal. Foie,* 1947, XX, n°s 1-2.

Debray. — Splénomégalies neutropéniques. *In* Entretiens de Bichat, 1950.

Deve. — Splénomégalie chronique avec anémie d'origine pylé-thrombosique. *Normandie Médical,* 1908, t. 23, p. 109.

Doan (Ch. A.). — Hypersplenisme. *Bull. of the N.-Y. Acad. Med.*, octobre 1949, p. 625.

Doan & Wright. — Hypersplenisme. *Journ. of Lab. and Clin. Med. Saint-Louis*, 1947, vol. 33, p. 1399.

Doan. — Primary splenic panhematopenia. *Journ. of Lab. and Clin. Med.*, 1945, vol. 30, pp. 385-388.

Doan & Wright. — Primary congenital and secondary acquired splenic panhematopenia. *Blood*, 1946, t. 1, pp. 10-27.

Engelbreth-Holm (J.). — A study of tuberculous splenomegaly and splenogenic controlling of the cell emission from the bone marrow. *Am. Journ. of Med. Science*, 1938, t. 195, pp. 32-47.

Eppinger. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1913, p. 1509.

Eppinger. — Hepatolienale Erkrankungen, Berlin, 1920.

Felty. — Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and neutropenia. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1924, t. 35, pp. 16-20.

Franck. — Die hämorragischen Diathesen. *Handbuch der Krankheiten des Blutes unt der Blutb. Org. Heransg. v. Schittenhelm*, vol. 2, 289, Berlin. Julius Springer, 1925.

Franck. — Alenkia splenica. Die Splenogene leucomyelotoxicose. Alenkia hemorragica. *Klin. Wochenschr.*, Berlin, 1916, t. 53, pp. 555--561.

Franck. — Die essentielle thrombopenie (Konstitutionelle purpura. Pseudo-hämophilie). *Klin. Wochenschr.*, Berlin, 1915, t. 53, pp. 454-458 et 490-494.

Garin (L.). — Progressive myeloid atrophy with absolute hypersplenism; indications and effects of splenectomy; etiopathogenic study of splenic and medullar changes; case. *Riv. Clin. Med.*, 1947, n° 47, pp. 484-505.

Giffin. — *Am. Journ. Med. Science*, 1925, t. 170, p. 186.

Goinard & Tardieu. — Premier cas nord-africain de splénectomie pour splénomégalie neutropénique. *Afr. Franç. Chir.*, mars 1949.

Greif & Spath. — Blocage veineux et inhibition des fonctions de la moelle osseuse. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1949, vol. 99, pp. 3-8.

Gretzel. — Ein Fall von Anemia Splenica bei einem Kinde. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1866, vol. 2, p. 213.

Haam (Von) & Aweny. — Pathology of hypersplenism. *Am. Journ. Clin. Pathol.*, 1948, p. 313.

HATTERSLEY. — Chronic Neutropenia. A case not cured by splenectomy. *Blood*, 1947, II, pp. 227-233.

HANRAHAN & MILLER. — Effect of splenectomy on Felty's syndrome. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1932, XCIX, pp. 1247-1249.

HEGLER. — Sitzgsber. d. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden, 1930.

HEPP (J.) & MALLARMÉ (J.). — Splénomégalie neutropénique. Guérison de la neutropénie par la splénectomie. *Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, 1946, t, 20-21, pp. 356-361.

HIRSCHBOECK (J. S.). — Hematologic effects of splenectomy in Still-Chauffard-Felty's syndrome. Two cases. *Blood*, mai 1946, pp. 247-255.

HIRSCHFELD. — *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1915, p. 1099.

HIRSCHFELD & WEINERT. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1914, t. 22, p. 1026.

HOWELL & BEVERLEY. — *The Journ. of Infections diseases*, 1929, vol. 44, p. 298.

ISAAC. — Ueber Anemia Splenica. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1912, t. 49, pp. 1978-1981.

JAMRA (M. A.) & RIBEIRO (E. B.). — Splenic pancytopenia; diagnosis and nature of disorder based on study of case. *Bol. San. Sâo-Lucas*, mars 1948-1949, pp. 131-140.

JACIC (U.) & KLIM. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1937, p. 363.

JOBIN, LAROCHELLE & AUGER. — Subacute neutropenia treated by splenectomy. *Canad. M. A. J.*, octobre 1945, t. 53, pp. 335-341; *Laval Médical*, décembre 1945.

KAZNELSON. — *Wien. Arch. Klin. Med.*, 1920, t. 1, p. 563.

KAZNELSON. — Werschwinden der Hämorrhagischen diathese bei einem Falle von « essentieller thrombopenia » (Franck) nach Milz extirpation. Splenogene thrombolytische purpura. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1916, t. 29, pp. 1451-1454.

KELSEY, ROBERTS & GIFFIN. — Le rôle de la thrombose de la veine porte dans le syndrome de l'anémie splénique. *Surg. Gyn. Obst.*, 1947, t. 85, p. 289.

KINSEY (H. I.) & BINGHAM (J. R.). — La neutropénie splénique primitive. *The Canadian M. A. J.*, 1946, t. 55, pp. 291-293.

KRETZ. — *Wien. Arch. inn. Med.*, 1926, t. 13, p. 249.

KREUTER. — *Z. exper. Med.*, 1914, t. 2, p. 411.

KRJUKOF. — *Le Sang*, 1935, p. 363.

KRUMBHAAR. — *Physiologic Rev.*, 1926, t. 6, p. 160.

KULKA. — *Deutsch. Z. Chir.*, 1929, 219, 119.

KURLOFF (cité par EHRLICH). — *Nothnagels Handbuch*, 1898, t. 8, p. 56.

LANGEN (C. D. DE). — One of forms of splenic anemia and function of spleen. *Act. Med. Scand.*, 1946, t. 124, pp. 315-333.

LANGEN (C. D. DE). — Function of spleen and blood. *Act. Med. Scand.*, 1943, t. 115, pp. 271-276.

LANGSTON (W.), WHITE (O. A.) & ASHLEY (J. D. Jr.). — Splenic neutropenia with report of a case. *Ann. Int. Med.*, 1945, t. 22, pp. 171-173.

LAUDA. — Congrès d'Hématologie, Munster, 1937.

LAUDA. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1932.

LAUDA. — *Klin. Wochenschr.*, 1937, t. 10, p. 977.

LAUDA. — La physiologie normale et pathologique de la rate. Berlin, Vienne, Urban et Schwarzenberg, 1933.

LÉVY (H.). — Granulocytopenic and lymphocytopenic hypersplenism associated with atrophic arthritis. *Act. Med. Scand.*, 1947, t. 129, pp. 203-212.

LIMARZI (L. R.), JONES (R. M.), PAUL (J. T.) & PONCHER (H. G.). — Sternal Marrow in splenomegalic states; effects of splenectomy. *Am. Jour. Clin. Path.*, mai 1943, t. 13, pp. 231-248.

LIPSCHUTZ (A.) & ACUNA (L.). — Behavior of fibromatogenic quantities of α-estradiol and its esters absorbed from intrasplenic tablets. *Rev. Canad. de Biol.*, février 1944, t. 3, pp. 96-107.

LÖFFLER (W.) & MAÏER (C.). — Felty's syndrom with cyclic agranulocytosis. *Cardiologia*, 1947-1948, t. 12, pp. 195-210.

LUNDHOLM. — Splénectomie dans la panhématopénie splénique. *Nordisk Med.*, 1948, t. 40. p. 50.

MALLARMÉ (J.), HEPP (J.) & BENOIT (M.). — Splénomégalies neutropéniques. *Le Sang*, 1947, vol. XVIII, n° 3, pp. 141-156.

MALLARMÉ (J.), HEPP (J.) & BENOIT (M.). — Splénomégalies neutropéniques, syndromes agranulocytaires d'origine splénique. *Semaine des Hôpitaux*, 1947, n° 7, p. 383.

MALLARMÉ (J.). — Splénomégalies neutropéniques. *Acta Hematologica*, 1948, vol. 1, fasc. 2, pp. 109-125.

Marchal (G.) & Soulier (J.-P.). — Pancytopénie d'origine splénique secondaire à une fibro-adénie de Banti. *Soc. Franç. d'Hématologie*, 1950, 16, XI.

Marchal (G.). — Les splénomégalies et leur traitement. *Sem. des Hôp.*, 26 juin 1949, pp. 2017-2025.

Mayr & Moncorps. — *Münch. Med. Wochenschr.*, 1926, p. 1777.

Miller (E. B.), Singer (K.) & Dameshek. — Experimental production of target cells by splenectomy, and interference with splenic circulation. *Proc. Soc. exper. Biol. et Med.*, janvier 1942, t. 49, pp. 42-45.

Minot (G. R.). — Diminished blood platelets and marrow insufficiency. A classification and differential diagnosis of purpura hemorragica, aplastic anemia and allied conditions. *Arch. Int. Med.*, 1917, t. 19, pp. 1062-1084.

Moore & Bierbaum. — Neutropénie splénique guérie par splénectomie. *Internat. Clin.*, 1939, III, pp. 86-95.

Morawitz. — *Klin. Wochenschr.*, 1937, p. 977.

Muether, Moore, Stewart & Brown. — Granulopénie chronique due à une lyse splénique exagérée. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1941, CXVI, pp. 2255-2257.

Noguchi. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1912, 1839.

Nyström (G.). — Felty's syndrome with recovery after splenectomy. *Nordisck. Med.*, novembre 1946, t. 32, pp. 2567-2570.

Osler (W.). — Anemia splenica. *Tr. A. Am. Physic.*, 1902, t. 17, pp. 429-461.

Palumbo. — Primary splenic neutropenia. *Ann. Surg.*, 1949.

Paton, Gulland & Fowler. — *Journ. of Physiology.*, 1902, t. 28, p. 83.

Pepper & Pearce. — *Journ. of Exp. Med.*, 1914, t. 20, p. 19.

Pieri (J.) & Benoit (M.). — Splénomégalie volumineuse avec anémie, guérie par radiothérapie. *Marseille Médical*, 15 juin 1945.

Pieri (J.), Grether & Luccioni. — Splénomégalie neutropénique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 février 1949, LXV, t. 28-29, pp. 1246-1256.

Ponticaccia, — *Gior. Clin. Med.*, 1925, t. 4, pp. 1-2,

Port. — *Arch. for Exp. Path.*, 1913, t. 73, p. 251.

Poumailloux. — Soc. franç. d'Hématologie, 21 mars 1946.

Price (A. E.) & Schœnfeld (J. B.). — Syndrome de Felty, cas avec contrôle complet *post mortem*. *Ann. Int. Med.*, 1934, VII, pp. 1230-1239.

Rachmilewitz (M.), Braun (K.) & Vries (A. de). — Hematologic observations in a case of kala-azar. *Blood*, 1947, II, pp. 381-385.

Rattenberg. — *Münch. Med. Wochenschr.*, 1903, p. 684.

Reismann. — Chronish agranulocytäre Myelopathie als splenopatischen Markehmmung. *Medizinische Welt*, 1938, t. 12, pp. 16-19.

Rendu & Widal. — Splénomégalie tuberculeuse sans leucémie avec hyperglobulie et cyanose. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1899, t. 16, pp. 528-541.

Revol. — *Le Sang*, 1939, n° 8, pp. 884-897.

Reznikoff (P.). — Cyclical neutropenia. Case study with bone marrow findings before and after splenectomy. *Tr. A. Am. Physic.*, 1946, t. 59, pp. 276-281.

Rogers & Hall. — Primary splenic neutropenia. *Arch. Int. Med.*, 1945, t. 75, pp. 192-196.

Rohr. — Knochenmarksmorphol. des Menschl. Sternalpunkture. *Klin. Fortbild.*, 1937, p. 498.

Rosenow. — *Verh. dtsch. Path. Ges.*, 1921, p. 487.

Rousselot & Thompson. — Réalisation expérimentale des splénomégalies congestives. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, t. 40, p. 705.

Roussy & Mosinger. — Traité de neuro-endocrinologie. Livre IV, Path. corrélative des organes d'exécution : Processus corrélatifs des organes purement conjonctifs, p. 963; Troubles corrélatifs du système réticulo-endothélial, p. 976.

Sacks (M. S.) & Carey (T. N.). — Primary splenic neutropenia. *South Med. Journ.*, octobre 1948, t. 41, pp. 922-925.

Scheff & Scheff. — Action des extraits spléniques sur les plaquettes du Lapin. *Am. Journ. of Clin. Path.*, Baltimore, décembre 1949, vol. 19, pp. 1122-1131.

Schilling. — *Klin. Wochenschr.*, 1924, p. 1960.

Schousbœ (J.). — Two cases of splenic controll of the cell emission from the bone marrow. *Act. Med. Scand.*, vol. CIII, fasc. 1-2, 1940.

Secco (C.) & Cavalleri (A.). — Anémie pernicieuse splénomégalique. Etude clinique. *Min. Méd.*, 1945, t. 2, fasc. 27, pp. 185-188.

Segaloff (A.). — Intrasplenic implantation of multiple pellets of estrogenic steroïds. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, octobre 1945, t. 60, pp. 108-109.

Segaloff (A.). — Intrasplenic injections of synthetic estrogens and pro-estrogens. *Endocrinology*, mai 1944, t. 34, pp. 335-339.

Semple. — Idiopathic hypersplenisme. *Brit. Med. Journ.*, 10 juillet 1948, pp. 72-74.

Sen Gupta (P. C.) & Chakravarty (N. K.). — Agranulocytosis complicating Indian kala-azar. *Indian Med. Gaz.*, janvier 1947, t. 82, pp. 11-16.

Singer & Levy. — Relationship of Felty's and allied syndroms to septis lenta. *Arch. of Int. Med.*, 1936, LVII, pp. 576-600.

Singer (K.), Miller (E. B.) & Dameshek (W.). — Hematologic changes following splenectomy in Man, with particular reference to target-cells, hemolytic index and lysolecithin. *Am. Journ. Med. Sc.*, 1941, t. 202, pp. 171-187.

Sol Smith & Mc Cabe (E. S.). — Primary splenic neutropenia with arthritis, so called Felty's syndrome, its treatment by splenectomy. *Annals of Int. Med.*, septembre 1948, vol. 29, n° 3.

Steinberg. — The value of splenectomy in Felty's syndrome. *Ann. of Int. Med.*, 1942, XVII, pp. 26-40.

Still. — On a form of chronic joint disease in children. *Med. Chir. Trans.*, 1897, vol. XXX, pp. 47-60.

Tizzoni. — *Arch. Sc. Med.*, 1884, t. 8, p. 255.

Tocantins. — Tendance hémorragique dans le syndrome de Banti. Mécanisme et traitement. *J. A. M. A.*, 1948, t. 136, p. 616.

Tolentino (P.) & Lombroso (C.). — Spleen. Presumed inhibitory action on hemopoïesis; *in vitro* study. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, janvier-février 1947, t. 23, pp. 81-84.

Tzanck, Albahary, Hubault & Leguay. — Neutropénie splénique primitive et hypersplénisme. Etude critique. *Sem. Hôp. Paris*, 1950, t. 26, n° 60.

Wienert. — *Zbl. Chir.*, 1921, t. 48, p. 474.

Willi. — *Folia Hæmatologica*, 1935, t. 53, p. 426.

Williams (Robert H.). — Felty's syndrome; report of a case with necropsy findings. *Ann. Int. Med.*, 1936, XI, p. 1247.

Wingfield (A. L.). — Splenomegaly with leucopenia. *Proc. Roy. Soc. of Med.*, vol. 39, session 1945-1946.

Wiseman & Doan. — Primary splenic neutropenia; a newly recognized syndrome, closely related to congenital icterus and essential thrombopenic purpura. *Ann. of Int. Med.*, juin 1942, vol. 16, n° 25.

Wiseman & Doan. — *Journ. Clin. Invest.*, 1939, XVIII, p. 473.

Wiseman, Doan & Wilson. — Etat actuel du purpura thrombopénique avec référence au diagnostic et au traitement. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1940, CXV, pp. 8-13.

Wiseman (B. K.). — Spleen, hyperspleen and blood dyscrasias. *Health Center Journ.*, décembre 1947, I, pp. 21-36.

Wohlfart (O.). — Polycythémie après exérèse de la rate. *Nordisk. Med.*, 1939, t. 1, p. 337.

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.